

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-048796

(43)Date of publication of application : 20.02.2001

(51)Int.Cl.

A61K 35/74

A23L 1/30

A61P 37/04

A61P 43/00

(21)Application number : 11-259281

(71)Applicant : ADVANCE CO LTD

(22)Date of filing : 10.08.1999

(72)Inventor : OKABE KEIICHIRO

(54) LACTOBACILLUS EXTRACT AND KILLED BACTERIUM CELL POWDER WHICH ARE ORIGINATED FROM ENTERIC BACTERIUM AND HAVE FUNCTION FOR PREVENTING INFECTIOUS DISEASE AND FUNCTION FOR REDUCING DISEASE RELATED TO IMMUNITY AND THEIR APPLICATION TO FOOD

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an immunomodulator from which protection against the internal infection of Escherichia coli, Bacillus dysentericus and Salmonella and the prevention and reduction of rheumatic arthritis and immune-related diseases such as Crohn disease and ulcerative colitis can be expected and which is useful as a safe raw material for foods, by including the killed cells of a specific lactobacillus as an active ingredient.

SOLUTION: This immunomodulator contains the killed cells of Enterococcus faecalis AD101 strain (international accession number BP-297) as an active ingredient. The killed cells are preferably taken at a daily dose of 50 mg to 1 g as dry weight for man. The immunomodulator is preferably produced by a method comprising washing the Enterococcus faecalis AD101 strain with water such as distilled water, suspending the washed cells in water, subjecting the cells to a hot water-heating sterilization treatment at 60 to 125° C for 1 to 60 min, and, if necessary, then drying the sterilized cells into powdery fine particles by a spray-drying method, a freeze-drying method or the like.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Of

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-48796

(P2001-48796A)

(43) 公開日 平成13年2月20日 (2001.2.20)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード* (参考)
A 6 1 K 35/74		A 6 1 K 35/74	A 4 B 0 1 8
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	Z 4 C 0 8 7
A 6 1 P 37/04		A 6 1 P 37/04	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1

審査請求 未請求 請求項の数4 書面 (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平11-259281

(22) 出願日 平成11年8月10日 (1999.8.10)

(71) 出願人 000126757

株式会社アドバンス

東京都中央区日本橋小舟町5番7号

(72) 発明者 岡部 敬一郎

東京都中央区日本橋小舟町5番7号 株式会社アドバンス内

Fターム(参考) 4B018 LE03 LE05 MD86 ME14 MF06
MF13

4C087 AA01 AA02 BC62 CA09 CA10

MA41 MA52 NA14 ZA66 ZA96

ZB07 ZB15 ZB35

(54) 【発明の名称】 感染症予防機能及び免疫関連疾患の軽減機能を有する腸内細菌由来乳酸菌エキス及び死菌体粉末とその食品応用

(57) 【要約】

【目的】 本発明は腸内病原細菌感染を予防する機能及び免疫関連疾患の症状を軽減する機能を有する腸内細菌由来乳酸菌エキス及び死菌体粉末を提供し、さらにその食品素材としての応用を提供する。

【構成】 ヒト腸管由来乳酸菌の腸球菌 *Enterococcus faecalis* AD101 菌株の大量培養して熱処理によりえられる死菌体 (エキス) を含む液状体あるいはその乾燥粉末顆粒体からなる可食性食品素材。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 *Enterococcus faecalis* AD101菌株の死菌体を主成分とする免疫調整剤。

【請求項2】 *Enterococcus faecalis* AD101菌株の純粋培養物を主成分とする大腸菌、赤痢菌とサルモネラ菌の体内感染防御及び免疫異常によるリュウマチ性関節炎やクローン病、潰瘍性大腸炎などに対する免疫調整能を有する食品素材。

【請求項3】 乳酸菌 *Enterococcus faecalis* AD101菌株が、水（蒸留水あるいは脱イオン水あるいはイオン水）で洗浄後、懸濁され、60～125℃、1～60分間の熱水加熱滅菌後のエキス水溶液及び菌体、あるいは、スプレイドライあるいは凍結乾燥など適当な乾燥法により粉末微細顆粒とした請求項1の食品あるいは食品添加物となりうる食品素材。

【請求項4】 乳酸菌 *Enterococcus faecalis* AD101菌株が、水（蒸留水あるいは脱イオン水あるいはイオン水）で洗浄後、懸濁され、適当量のガンマー線照射滅菌処理したエキス水溶液及び菌体、あるいは、スプレイドライあるいは凍結乾燥など適当な乾燥法により粉末微細顆粒とした請求項1の食品あるいは食品添加物となりうる食品素材。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、健康な人の腸内細菌叢から選択された乳酸菌群に属する *Enterococcus faecalis* AD101株などの物理的処理法で死滅させた菌体もしくは菌体成分エキスであり、食品あるいは食品添加物として食品素材として経口摂取することにより、健康を失っている人あるいは乳幼児や老人など腸管免疫能がやや弱っている人々などが食品の中に添加して食することにより、病原大腸菌をはじめとして赤痢菌やサルモネラ菌の感染を防御し、さらに経口免疫異常によるリュウマチ性関節炎やクローン病、潰瘍性大腸炎などの免疫関連病の予防ならびに軽減が期待できる安全な食品素材として利用可能である。

【0002】

【従来の技術】 ヒトや動物の腸内常在細菌は宿主に対して種々の影響を及ぼしていることが知られている。栄養面では消化酵素では分解されない食物繊維や消化管からの脱落細胞由来の糖蛋白・糖脂質などの分解に関与している。また腸内細菌はビタミン類を産生している。一方、無菌動物との比較から、腸管粘膜を肥厚させたり、腸管のリンパ球系細胞を増加させるなど免疫系の発達に大きな影響を与えている。そして、病原細菌の侵入に対しては防御作用を示すことが知られている。しかし、これらの現象は生きた細菌としての腸内細菌で明らかにされてきていることである。近年、日本において抗ガン剤や免疫抑制剤、ステロイド剤を比較的長期間使用されて

いる患者もしくは抵抗力の弱い乳幼児や老人（compromized hosts）では感染症が多く見られるようになり重大な社会問題となっている。それらの場合にはある種の腸内細菌でさえ感染菌となりうる〔引用文献1（表9）〕。生きた細菌を用いる例えばヨーグルトあるいは生菌整腸剤などは、多くの場合安全であるが、外来ファージやプラズミドなどの感染あるいは突然変異での特性の変化が無いわけではない。生きた腸内細菌が病原細菌の進入に対してもつ防御作用の機構は十分解明されていないが、病原性のない安全な優良腸内細菌を選抜しタンクで大量に培養生産したのち物理的方法で滅菌し、その腸内細菌の死菌体もしくはその菌体成分でもし上記作用が見つかればこれは安全な素材となりうるし、安定的に供給が可能である。生きた細菌ではないので、菌体成分の一部は宿主に対し栄養的価値があるとはいえ、繊維や糖蛋白などの分解作用もビタミン産生能も期待できない。そこで乳酸菌群の死菌体による免疫系の活性化による感染防御作用を引き出す可能性がある。消化管内には様々な殺菌（溶菌）物質のあることが知られている。唾液中のリゾチーム、ラクトフェリン、胃酸、胆汁酸、消化酵素などである。糞便を塗抹して直接顕微鏡により数えた菌数の約70%の菌数しか培養出来ないと言われている。勿論培養不可能な菌種も含まれているであろうが、死んだ細菌の存在も推測できる。また、大腸菌の菌体成分中にはリュウマチ性関節炎患者血清と反応する物質もある〔引用文献2（表9）〕。さらに動物にリュウマチ性関節炎を惹起するために用いられる結核菌とも共通する物質が大腸菌にもあり、大腸菌からの抽出物を経口投与することにより同病気を軽減できることが報告されている〔引用文献3（表9）〕。同様に、クローン病や潰瘍性大腸炎も大腸菌とその免疫との関係がひとつの病因として考えられている〔引用文献4（表9）〕。しかし、まだ有効な菌株が見出されていないのが現状である。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 毎日の生活のなかで、食事から生理活性物質を自然に摂取しながら病原性細菌感染に対して抵抗力を獲得できるよう、可食性食品素材として健康な人の腸内細菌群から選択し、生きた菌ではなく死んだ菌あるいは菌体成分として安定に生産供給が可能な菌株の製造法とその利用法の提供を課題とした。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者は、健康なヒト糞便から分離した腸内細菌ライブラリーの中から腸球菌 *Enterococcus faecalis* AD101株（国際寄託番号BP-297）を選び純粋培養し、洗浄後加熱死菌体を動物に経口もしくは腹腔内投与した後、静脈内に投与した感染菌 *Escherichia coli* JCM1649（無作為に選んだ大腸菌）に対する感染防御効果をマウスで調べた。大腸菌に対し

て感染防御効果を示すということは、大腸菌と共通抗原を有する「腸内細菌科」に属する病原大腸菌や赤痢菌やサルモネラ菌に対しても感染防御を期待できる。通常マウスでは静脈内に投与した大腸菌は細網内皮系の発達した肝臓や脾臓から速やかに排除される。それ故、薬剤を投与して自然の抵抗性を減弱させたマウス (compromized mouse) に適当数の大腸菌を感染させた。抵抗性を減弱させる薬剤としては抗癌剤もあり、免疫抑制剤でもあるシクロフォスファミド (cyclophosphamide) を使用して、感染大腸菌の組織内維持期間を長くするように工夫し日和見感染のモデルとしても使用できるようにした。

【0005】さらに、*Enterococcus faecalis* AD101株の抗血清並びに大腸菌 *Escherichia coli* JCM 1649株由来 LPS (lipopolysaccharide) の抗血清を使用したり、*Enterococcus faecalis* AD 101加熱死菌体投与マウスにおける大腸菌の感染防御実験により両菌群の間に類似物質 (類似抗原) の存在を探索した。

【0006】*Enterococcus faecalis* の生菌は整腸薬として広く使用されている菌種であり、その安全性は公知である。当該実験に使用した菌株も生理、生化学的に同一種でありその死菌体も安全性には問題ない。当該菌の死菌体を種々な食品に添加して食することにより感染防御能を獲得が可能となり、また経口免疫寛容を通してリュウマチ性関節炎やクローン病、潰瘍性大腸炎などの予防ならびに軽減も期待できる。

【0007】

【発明の様態】本発明の腸内細菌由来乳酸菌 *Enterococcus faecalis* AD101菌の熱水処理或いは中性子照射等による物理的処置法を用いて調整された水溶液 (エキス) 及び死菌体の乾燥粉末顆粒は、感染症予防機能及び免疫関連疾患の軽減機能を有する食品素材として利用可能である。

【0008】菌学的性質

本発明の微生物の一般的な菌学的性質は、同じ分類に属する微生物と同じである。一般的な菌学的性質、培養方法、及びその他の性質は以下の文献に記載されているものに相当する。

【引用文献5 (表9)】

【0009】本発明にて掲げられる菌株について、その主な菌学的性状を要約して表示すれば以下の表1の通りである。

【表1】

性状	ATCC 107-207 E. faecalis AD101 株
菌形	球状
グラム染色性	+
芽生性	+
10℃での増殖	+
45℃での増殖	+
60℃での増殖	+
60℃30分での耐熱性	+
14.5% NaCl での増殖	+
メチレンブルー-還元性	+
セラチンの消化	+
NaCl 5% 以上の培養地での増殖	+
胆汁酸 (40%) での増殖	+
ゾノニン (4%)	+
酪素凝乳性	+
グルコース	+
アミラーゼ	+
イヌリン	+
ラクトース	+
グリセロール	+
アラビノース	+
トレハロース	+
ソルビトール	+
油脂 (乳化)	+

(※2,8,10トリフッ素化エチレンジアミンタタリド)

【0010】人における1日当たりの摂取量は、乾燥重量として50mgから1gの範囲が望ましい。

【0011】

【実施例】次に実例を挙げて本発明をさらに具体的に説明する。

【0012】マウスへの本発明菌熱水処理死菌体乾燥粉末顆粒の投与実験 (混餌経口摂取)

実験に使用した動物はICR系雄マウス (SPF) 4週令で購入し、1週間の予備飼育の後実験に供した。

【0013】*Enterococcus faecalis* AD101加熱死菌体の作製方法は、グルコース5%、ペプトン1.2%、酵母エキス0.8%の液体培地を用いてミニジャーファーマンタ (7L, 40% NaOHでpH7.0に維持) で培養後、生理食塩水で洗浄した。このようにして収穫された *Enterococcus faecalis* AD101生菌を適当量の蒸留水 (または脱イオン水) に懸濁して、115℃、10分間加熱した。加熱処理した菌体の全部 (抽出されたエキスを含む) を凍結乾燥し加熱死菌体とした。

【0014】感染菌としての大腸菌 *Escherichia coli* JCM1649 (抗原構造O1:H7) は液体培地 (GAM) に4時間静置培養の後、培養上清を除き注射用生理食塩水に懸濁しおよそ濁度 (660nm) 0.1に調整し、実験ごとに生菌数を測定した。得られた菌数は常用対数で示し、平均値±標準誤差で表した。群間の数値はStudentのt-検定により統計学的有意差を求めた。危険率0.05以下を有意とみなした (*p<0.05, **p<0.01)。

【0015】実験例-1

Enterococcus faecalis AD101加熱処理菌体腹腔内投与マウスにおける大腸菌の静脈内感染に対する抵抗性

5週齢のICR雄マウスに *Enterococcus faecalis* AD101加熱処理菌体10mg/kgを腹腔内に投与し、さらに3日後に10mg/kgを再度腹腔内投与した。その翌日cyclophosp

hamide (CY) 5mg/マウスを腹腔内に投与、さらに3日後 *Escherichia coli* JCM 1649 (1×10^7 /マウス) を尾静脈に注入した。大腸菌感染24、48時間後の肝臓と脾臓の大腸菌数を数えた。また、CY非投与群 (通常群) を設けた。肝臓、脾臓内の大腸菌数は各臓器を秤量しその4倍量の希釈液でホモジナイズし、適当に希釈してDHL寒天培地で計測した。

【0016】CY非投与群 (通常) では大腸菌感染後、肝臓の平均菌数は明らかに低く、静脈内に投与した大腸菌が速やかに肝臓組織から除去されることがうかがわれる。CY投与対照群での大腸菌数は著しく高かった。一方、*Enterococcus faecalis* AD101菌体10mg/kgを腹腔内に投与し、さらにCYを投与した*Enterococcus faecal*

is AD101群の肝臓における大腸菌数はCY投与対照群に比べて24時間目では低下傾向が見られ、48時間では有意に低下していた。即ち*Enterococcus faecalis* AD101加熱死菌体を投与することによって、CYを投与しない通常マウスに接近した (表2)。CYのみを投与した群の肝臓での大腸菌数は高くかつ持続的であった。脾臓における大腸菌の菌数には3群の間でほとんど変化が見られなかった。*Enterococcus faecalis* AD101加熱死菌体の腹腔内投与群において、静脈内に投与した大腸菌の特に肝臓からの除去が著しかった。

【0017】そこで、*Enterococcus faecalis* AD101加熱死菌体を経口投与した時の肝臓、脾臓の大腸菌数を調べた。

【表2】

AD101加熱処理菌体腹腔内投与マウスにおける尾静脈感染大腸菌の臓器内菌数

動物の 処理条件	数	大腸菌数 (log/g)			
		肝臓 4時間	肝臓 48時間	脾臓 24時間	脾臓 48時間
CY 対照	4	6.0±0.9	7.0±0.9	4.3±0.1	3.1±0.4
CY AD101	4	5.4±0.6	3.2±0.3**	4.3±0.2	2.9±0.3
通常 (-CY)	3	4.2±0.2	2.9±0.1**	4.3±0.2	3.2±0.3

【0018】実験例-2

Enterococcus faecalis AD101加熱死菌体摂取マウスにおける大腸菌静脈内感染に対する抵抗性

6週齢のICR雄マウスにAD101 (加熱処理菌体) 粉末を5%もしくは10%になるようにCE-2 (粉末飼料) に混合して12日間摂取させた。その間9日目にcyclophosphamide (CY) を5 (mg/マウス) 腹腔内投与し、3日後に*Escherichia coli* JCM1649 (10^7 (mg/マウス)) を尾静脈に注入した。そして24、48、7

2時間後の肝臓と脾臓中の大腸菌数を計測した。

【0019】*Enterococcus faecalis* AD101の加熱菌体末5%を餌に混ぜて食べさせた群では対照群と比較して、大腸菌の感染後各時点でその平均菌数は肝臓で低下傾向を示したが統計学的有意差を認める程ではなかった。脾臓での大腸菌数には両群の各時点で変化が見られなかった (表3)。なお、マウスは1匹当たり1日に平均7g前後の粉末餌を食べたので、摂取した菌体量は350mg/day前後ということになる。

【表3】

Enterococcus faecalis AD101加熱処理菌体 (5%) 混餌摂取マウスにおける大腸菌感染に対する防御効果

動物の 処理条件	数	大腸菌数 (log/g)			
		肝臓 4時間	肝臓 48時間	脾臓 24時間	脾臓 48時間
対照群	6.8±0.6	7.4±0.5	8.9±1.1	4.9±0.4	4.1±0.8
投与群	6.5±0.4	6.4±1.1	4.8±0.9	4.3±0.1	4.4±0.6

【0020】同様に、*Enterococcus faecalis* AD101加熱死菌体末を10%の割合で餌に混ぜて12日間食べさせたマウスでは大腸菌の静脈内投与後、肝臓中の大腸菌数が全体的に低い傾向にあり、特に48時間の大腸菌数は対照群と比較して明らか

な低下を示した (表4)。脾臓中の大腸菌数には、*Enterococcus faecalis* AD101投与群と対照群との間に大きな差異がみられなかった。

【表4】

Enterococcus faecalis AD101加熱死菌体 (10%) 混餌投与マウスにおける大腸菌感染の防御効果

動物の 処理条件	大腸菌数 (log/g)					
	24時間	肝臓 48時間	72時間	24時間	脾臓 48時間	72時間
対照群	6.2±0.8	6.8±0.8	6.4±0.7	4.5±0.4	3.7±0.4	3.1±0.3
投与群	4.7±0.6	4.4±0.7*	5.9±0.9	4.0±0.1	3.4±0.4	3.4±0.4

Enterococcus faecalis AD1

01加熱死菌体を餌に10%割合で混ぜて12日間食べ

させたマウス小腸内容物中のIgA量をELISA法で測定した。その結果は表5に示したようにEnterococcus faecalis AD101投与群と対照群の間で小腸のIgA量に変化は見られなかった。

【表5】

Enterococcus faecalis AD 101加熱死菌体(10%) 混餌投与マウスの腸管内IgA量の時間的消長			
	24時間	IgA価(log2) 48時間	72時間
対照群	9.6±0.4	9.6±0.3	8.8±0.2
投与群	9.2±0.6	8.3±0.4	8.0±0.3

【0021】実験例-3

加熱処理Enterococcus faecalis
AD101混餌投与および腹腔内投与マウスにおける

大腸菌感染マウスにおけるEnterococcus faecalis AD 101加熱死菌体(5%)
混餌および腹腔内投与の肝臓、脾臓大腸菌数に与える影響

処置 AD 101 po ip	大腸菌数(log/g)					
	24時間	肝臓 48時間	72時間	24時間	脾臓 48時間	72時間
C - -	6.8±0.4	6.1±0.7	7.4±0.6	4.6±0.3	3.3±0.1	3.9±0.8
I - +	6.5±0.4	7.0±0.8	4.0±0.8**	3.9±0.1*	3.6±0.6	2.3±0.3
II + +	6.9±0.3	7.4±0.2	6.3±0.9	4.3±0.1	3.4±0.1	3.4±0.3

【0022】この実験の目的は、Enterococcus faecalis AD101加熱死菌体と大腸菌の菌体表面に共通もしくは類似の抗原物質のあることを明らかにした実験である。また、それにより経口免疫寛容がEnterococcus faecalis AD101と大腸菌との間に生じている実験でもある。

【0023】即ち、肝臓での72時間目、脾臓での24時間目をみると、CY投与のみの対照群(C)と比較してEnterococcus faecalis AD101加熱死菌体の腹腔内投与(I)により各臓器の大腸菌数は減少したが、その前に5%のEnterococcus faecalis AD101加熱死菌体を食べさせておく(II)と大腸菌の菌数減少効果がなくなる。この実験方法は経口免疫寛容として脱アレルギーの実験【引用文献6(表9)】に用いられている。

【0024】実験例-4

抗Enterococcus faecalis AD101血清に対する大腸菌の凝集反応

この感染抵抗性が体液性の免疫か、細胞性の免疫か、特異性のものか、非特異性のものかを調べる手始めとして、Enterococcus faecalis AD101の抗血清に対する大腸菌の凝集反応を調べた。抗血清はEnterococcus faecalis AD101の培養菌体を65℃、30分間加熱してウサギ耳静脈に頻回注射して作成した。Escherichia coli JCM1649株から、Westphalらの方法【引用文献7(表9)】によりLPSを抽出した。このLPS1.5mg/kgを毎週1回ずつ合計4回ラット腹腔内(Wistar系、雄、10週令)投与して抗LPS血清を作製した。大腸菌菌体の凝集反応は定法通りおこなった。

大腸菌静脈内感染の抵抗性

6週齢のICR雄マウスにEnterococcus faecalis AD101加熱死菌体粉末を5%になるようにCE-2(粉末飼料)に混合して20日間摂食させた。その間10日目に同菌体を注射用生理食塩水に懸濁し10mg/kgを腹腔内に投与し、13日目と17日目にcyclophosphamide(CY)を5mg/マウス腹腔内投与した。2回目のCY投与3日後にEscherichia coli JCM1649(1.1×10⁷/マウス)を尾静脈に注入した。そして24、48、72時間後の肝臓と脾臓中の大腸菌数を計測した。

【表6】

【0025】本実験に使用した大腸菌JCM 1649と手持ちの他の大腸菌株の抗Enterococcus faecalis AD101血清に対する凝集反応を比較した。Escherichia coli JCM AD0701株を除く3株の反応はJCM1649とほぼ同じであった(表7)。そしてEscherichia coli JCM1649の生菌との凝集価×40と、大腸菌の菌体表面にEnterococcus faecalis AD101と共通な反応物質を多少なりとも共有している可能性をうかがわせる。

【表7】

Enterococcus faecalis AD 101の抗血清に対する大腸菌の凝集価								
菌株	AD 101抗血清に対する抗体価							
	20	40	80	160	320	640	1280	2560
Escherichia coli								
JCM 1649	+	+	-	-	-	-	-	-
O 4161	+	+	+	-	-	-	-	-
O 7163	+	+	+	-	-	-	-	-
AD 0701	+	+	+	+	±	-	-	-
Enterococcus faecalis								
AD 101	+	+	+	+	+	+	+	-

【0026】一方、抗LPS血清に対するEscherichia coli JCM1649株とEnterococcus faecalis AD101株の生菌の凝集価は×320、×160と近似の反応を示した。他の大腸菌の生菌も同様の反応を示した(表8)。

【0027】大腸菌の菌体成分LPSは種々のサイトカインを強力に誘発することにより、様々の病因となることが示唆されている。大腸菌のLPSと交叉反応する病原性のない他の細菌を用いて、LPSを含めた大腸菌を生体内から排除するで健康を維持出来ると考える。

【表8】

大腸菌LPSの抗血清に対する凝集価

菌株	大腸菌抗LPS血清に対する抗体価					
	20	40	80	160	320	640
<i>Escherichia coli</i>						
JCM 1649	+	+	+	+	+	—
Q 4151	+	+	+	+	—	—
Q 7153	+	+	+	+	+	—
AD 0701	+	+	+	+	+	—
<i>Enterococcus faecalis</i>						
AD 101	+	+	+	+	±	—

【表 9】

引用文献1

Sutler, V. L., Vergo V. L., Finegold, S.M. (1975).
Adsworth Anaerobic Bacteriology Manual, 2nd ed., Department
of Continuing Education in Health Sciences, University
Extension and the School of Medicine, University of
California, Los Angeles, Ca., p.106.

引用文献2

Aoki, S., Ikuta K., Monogaki T., Ito Y. (1985). Induction of
chronic polyarthritis in rabbits by hyperimmunization with
Escherichia coli. I. Pathologic and serologic features in two
breeds of rabbits. *Arthritis Rheum.* 28, 522-528

引用文献3

Clot, J., Andary M. (1980). Effect in vitro of a bacterial
extract (OM-89) on interleukin 1 and interleukin 2 production
by peripheral blood mononuclear cells from healthy subjects
and rheumatoid arthritis patients. *Int. J. Immunopharmacol.* 12,
909-913.

引用文献4

Cartun R. W., Van Kruiningen H. J., Pedersen C. A., Berman M. M.
(1993). Immunocytochemical search for infectious agents in
Crohn's disease. *Mod. Pathol.* 6, 212-219

引用文献5

Bergey's Manual of Determinative Bacteriology, 8th ed,
490-676 (1974)

引用文献6

吉野 伸 (1994). 自己抗原に対する経口免疫寛容の誘導に
よる自己免疫疾患の抑制. *日糖菌雑誌*, 43, 737-744

引用文献7

Sutherland, W. (1978). Separation and purification of
bacterial antigens. *Handbook of experimental immunology*
(ed. Weir, D. M.) vol.1, 2-7, Blackwell Scientific
Publications, Oxford.

【0028】

【発明の効果】以上詳述のごとく、本発明は、腸内細菌
叢から選抜した安全性の高い腸内細菌を熱水処理により
死菌体粉末として得られる食品であって、当該可食性組
成物によれば感染症予防機能及び免疫関連疾患の軽減機
能を有する等の効果を奏することができる。